

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

## ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ, КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Материалы 67-ой научной сессии сотрудников университета

2-3 февраля 2012 года

УДК 616+615.1+378  
ББК 5Я431-52.82я431  
Д 70

**Редактор:**

Профессор, доктор медицинских наук В.П. Дейкало

**Заместитель редактора:**

доцент, кандидат медицинских наук С.А. Сушков

**Редакционный совет:**

Профессор В.Я. Бекиш, д.ф.н. Г.Н. Бузук, профессор В.С. Глушанко, профессор С.Н. Занько, профессор В.И. Козловский, профессор Н.Ю. Коневалова, д.п.н. З.С. Кунцевич, профессор Н.Г. Луд, д.м.н. Л.М. Немцов, профессор М.А. Никольский, профессор В.И. Новикова, профессор В.П. Подпалов, профессор М.Г. Сачек, профессор В.М. Семенов, профессор А.Н. Щупакова, доцент Ю.В. Алексеенко, доцент С.А. Кабанова, доцент Л.Е. Криштопов, доцент С.П. Кулик, доцент П.С. Васильков, доцент И.А. Флоряну.

Д 70 Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 67-й научной сессии сотрудников университета. – Витебск: ВГМУ, 2012. – 521 с.

ISBN 978-985-466-518-4

Представленные в рецензируемом сборнике материалы посвящены проблемам биологии, медицины, фармации, организации здравоохранения, а также вопросам социально-гуманитарных наук, физической культуры и высшей школы. Включены статьи ведущих и молодых ученых ВГМУ и специалистов практического здравоохранения.

УДК 616+615.1+378  
ББК 5Я431+52.82я431

© УО «Витебский государственный  
медицинский университет», 2012

ISBN 978-985-466-518-4

# ПРИМЕНЕНИЕ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ В ИССЛЕДОВАНИИ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЕВЫХ МАТРИЦ

Чернецкая Ю.Г.<sup>1</sup>, Ламоткин С. А.<sup>2</sup>, Трухачева Т.В.<sup>1</sup>, Жебентяев А.И.<sup>3</sup>

РУП «Белмедпрепараты»<sup>1</sup>, г. Минск,

УО «Белорусский государственный технологический университет»<sup>2</sup>, г. Минск,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»<sup>3</sup>, г. Витебск

**Актуальность.** Гидрогелевые матрицы представляют собой радиационно-сшитые биологически совместимые полимеры медицинского назначения и используются в качестве средств для местной терапии ран и ожогов. Радиационная обработка обеспечивает формирование трехмерной полимерной структуры и стерильность готовой лекарственной формы [1]. Для придания противомикробных свойств в состав гидрогелевых матриц включены антисептик мирамистин и антибиотик гентамицин [2]. Гидрогелевые пластины обладают эластичностью, механической прочностью, воздухопроницаемостью, сорбционными свойствами по отношению к раневому экссудату, препятствуют вторичному инфицированию, нормализуют обменные и стимулируют репаративные процессы в ране [3].

**Целью** настоящей работы является исследование стабильности полимерной основы и действующих веществ гидрогелевых матриц при воздействии ионизирующего излучения и температуры.

**Материал и методы.** Запись спектров ЯМР проводили на спектрометре AVANCE-500 с рабочей частотой 500 МГц для ядер <sup>1</sup>H и 125 МГц – для ядер <sup>13</sup>C. Анализировали растворы соединений в D<sub>2</sub>O с добавлением CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов протонов соединений определяли по сигналу примесей ацетона (CHD<sub>2</sub>COCD<sub>3</sub>, δ=2,05 м.д. в спектре <sup>1</sup>H) и метильной группы CD<sub>3</sub> стандарта δ=30,2 м.д. Запись спектров

проводили с учетом релаксации протонов всех соединений. Были записаны и проанализированы спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C мирамистина, гентамицина сульфата, а также гидрогелевых матриц, содержащих данные субстанции. Активные субстанции и растворы полимеров подвергали воздействию ионизирующего излучения на ускорителе электронов УЭЛВ-10-10 ГНУ «ОИЭИ-ЯИ-Сосны» НАН РБ в диапазоне поглощенной дозы от 5 до 35 кГр.

**Результаты и обсуждение.** Антисептик мирамистин представляет собой соль четвертичного аммониевого соединения – мираста-мидопропилдиметилбензиламмония хлорид моногидрат.

Полученные данные химических сдвигов соответствуют приведенной формуле (рис. 1) <sup>1</sup>H δ, м.д.: 1-2,9; 2-1,95; 3-3,11; 2'-1,95; 3'-1,29; 4'-1,05÷1,25; 14'-0,82; 2''-6''-7,38; 3''-5''-7,27; 4''-7,22; 2''-4,35 и 8''-9''-2,89. Экспериментально полученные спектры хорошо согласуются с расчетными. Анализ субстанции мирамистина после радиационной обработки показал, что в <sup>1</sup>H ЯМР-спектре появляются дополнительные, незначительной интенсивности сигналы различной мультиплетности δ, м.д.: 1,43; 1,75; 2,17; 2,39; 2,59; 2,76; 5,21; 7,01; 7,09; 7,26; 7,81, которые принадлежат продуктам распада, образующимся при облучении. Сравнивая интегральные интенсивности исходного соединения и образовавшихся продуктов можно утверждать, что общая степень деструкции

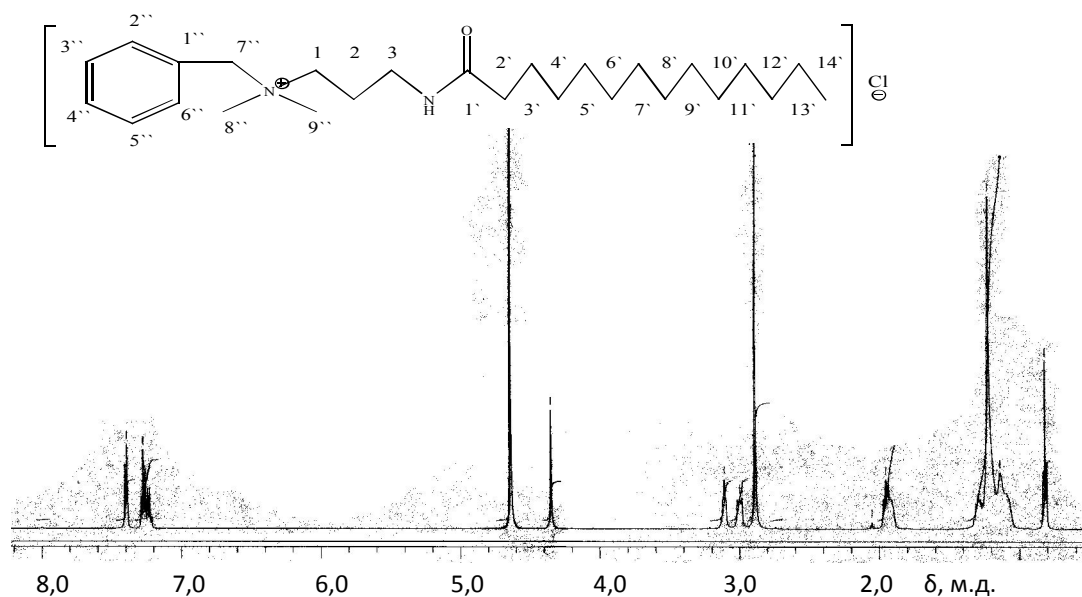


Рисунок 1. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр мирамистина после облучения

мирамистина составляет 0,3–0,5%.

Гентамицин – водорастворимый антибиотик группы аминогликозидов. Основными компонентами гентамицинового комплекса являются гентамицины группы С – гентамицины  $C_1$ ,  $C_{1a}$ ,  $C_2$ ,  $C_{2a}$ ,  $C_{2b}$ . В  $^1H$  ЯМР-спектре гентамицина сульфата присутствует значительное количество сигналов, являющихся суперпозицией сигналов различной интенсивности. В связи с этим, отнесение отдельных сигналов к той или иной структуре является весьма сложной задачей. Кроме того, как показали дальнейшие исследования, радиационная обработка субстанции гентамицина сульфата практически не затрагивает скелет изомеров (появляются очень слабые сигналы в области 3,61÷3,67 м.д.). Следует отметить, что в спектрах облученной субстанции, наряду с сигналом воды совместно с гидроксильными и аминными группами гентамицина и серной кислоты, обменивающимися протонами ( $\delta$ , 4,64 м.д.), появляются широкие сигналы кислотного характера ( $\delta$ , 7,00 и 8,00 м.д.), что, по-видимому, связано с разрушением соли и появлением свободной серной кислоты, не обменивающейся протонами с водой. Сравнение интегральных интенсивностей в исходном спектре и спектре после облучения позволяет утверждать, что общая степень деструкции гентамицина составляет не более 1 %.

Исследовано влияние ионизирующего излучения на мирамистин и гентамицин в составе гидрогелевых полимерных матриц. Установлено, что при воздействии ускоренных электронов на гидрогели поглощенной дозой 5–35 кГр мирамистин и гентамицин сохраняют структуру и степень их деструкции не превышает степени деструкции субстанций, облученных в сухом виде (менее 1 %).

Анализ ЯМР-спектров гидрогелевых матриц с мирамистином и гентамицином, подвергнутых термическому воздействию (60 °С), показал, что интенсивности сигналов в спектрах не изменяются и тем самым подтверждается стабильность структуры активных компонентов.

$^1H$  ЯМР-спектры гидрогелевых матриц с действующими веществами после окончания срока хранения в течение 2 лет при температуре (25 ± 2) °С и влажности (60 ± 5) % идентичны  $^1H$  ЯМР-спектрам гидрогелей на момент выпуска, что свидетельствует о сохранении структуры полимерной основы, мирамистина и гентамицина сульфата в процессе хранения. Однако, в ЯМР-спектрах гидрогелей, хранившихся при температуре (40 ± 2) °С и влажности (75 ± 5) % в течение 6 месяцев наблюдается незначительное разрушение матрицы, что подтверждается наличием сигнала в области 2,05 м.д. и увеличением интегральной интенсивности на 15 % по отношению к исходной (0,35/0,28). Выводы. С использованием ЯМР-спектроскопии установлено, что при облучении мирамистина и гентамицина в сухом виде и составе гидрогелей поглощенными дозами в диапазоне от 5 до 35 кГр происходит незначительная деструкция субстанций, составляющая менее 1 %. Установлено, что гидрогелевая основа, мирамистин и гентамицин достаточно устойчивы к действию температуры. Подтверждена стабильность лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц при хранении в течение 2-х лет при температуре не выше 25 °С.

#### Литература:

1. Оптимизация состава и технологии получения гидрогелевых полимерных матриц/ Ю.Г. Чернецкая [и др.] // Вестник фармации – 2011. – № 3 (53). – С. 57 – 65.
2. Противомикробное и ранозаживляющее средство на основе гидрогелевой полимерной матрицы: пат. 11060 Республика Беларусь: МПК (2006) А 61L 15/16/ П.Т. Петров [и др.]; заявитель и патентообладатель РУП «Белмедпрепараты» (BY); заявл. 21.10.2005; опубл. 30.06.2007 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 4 (63). – С. 62.
3. Лечение травматических дефектов мягких тканей конечностей с использованием лекарственных форм на основе гидрогеля /А.В. Руцкий [и др.] // Здравоохранение. – 2007. – № 12. – С. 63 – 70.